

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/67723 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. November 2000 (16.11.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/01512 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Mai 2000 (10.05.00) (30) Prioritätsdaten: 199 22 537.0 10. Mai 1999 (10.05.99) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: BODMEIER, Roland [DE/DE]; Ravenweg 18, D-14163 Berlin (DE).			(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: FORM OF ADMINISTRATION FOR APPLYING IN BODY ORIFICES (54) Bezeichnung: DARREICHUNGSFORM ZUR APPLIKATION IN KÖRPERÖFFNUNGEN (57) Abstract <p>The invention relates to a capsule for applying active substances, comprising at least one macromolecule which is soluble in aqueous liquids and/or decomposes rapidly, or a mixture of at least two such substances.</p> (57) Zusammenfassung <p>Beschrieben ist eine Kapsel zur Applikation von Wirkstoffen, umfassend mindestens ein in wässrigen Flüssigkeiten lösliches und/oder rasch zerfallendes Makromolekül oder eine Mischung aus mindestens zwei dieser Stoffe, wobei die Kapsel in Körperöffnungen rasch zerfällt.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

Darreichungsform zur Applikation in Körperöffnungen

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Kapseln zur Applikation von Wirkstoffen, die rasch in Körperöffnungen, z.B. in der Mundhöhle oder nach rektaler oder vaginaler Applikation zerfallen.

10

Die meisten Arzneistoffe werden oral in entweder fester oder flüssiger Darreichungsform verabreicht. Feste Darreichungsformen (z.B. Tabletten oder Kapseln) werden geschluckt, gelangen in den Magen und setzen den Arzneistoff frei, der dann im Magen-Darm-Trakt resorbiert wird oder lokal wirkt. Für einige Patienten, z.B. Kinder oder ältere Patienten, ist das Schlucken fester Arzneiformen jedoch schwierig und kann zu Compliance-Problemen (z.B. Nichteinnahme oder Ausspucken der Arzneiform) führen. Auch das Schlucken fester Arzneiformen ohne Flüssigkeit ist schwierig oder unmöglich. Bei Reisen ist die Einnahme fester Darreichungsformen mit Wasser aus hygienischen Gründen häufig nicht empfehlenswert. Auch bei Tieren ist die Applikation fester Einkörpersysteme schwierig.

25

Es wurden daher verschiedene feste Darreichungsformen entwickelt, die sich rasch in der Mundhöhle (Mundspeichel) auflösen und dann ohne Flüssigkeit geschluckt werden können. DE 27 44 493 C2 beschreibt eine durch Lyophilisation hergestellte Darreichungsform inn

30

Tablettenform mit einer porösen Matrix, die sich im Mundspeichel innerhalb weniger Sekunden auflöst. Dazu wird eine wirkstoffhaltige autoklavierte Gelatinelösung in vorgeformte Vertiefungen (z.B. einer Blisterpackung) gegeben, eingefroren und durch Lyophilisation in eine poröse Matrix (Tablette) getrocknet. DE 40 18 247 C2 beschreibt schnell zerfallende folienförmige Darreichungsformen. US-A 5,762,961 und WO 93/13758 beschreiben Tabletten, die aufgrund ihrer hohen Porosität rasch zerfallen. Die Porosität wird dabei durch das Entfernen flüchtiger Hilfsstoffe nach der Tablettierung erreicht. US-A 5,464,632 und US-A 5,178,878 beschreiben schnell zerfallende Tabletten, die umhüllte Wirkstoffteilchen enthalten. Der rasche Zerfall wird dabei durch die Hilfsstoffauswahl (z.B. Brausesalze wie Natriumbicarbonat und Citronensäure) erreicht und der schlechte Geschmack des Wirkstoffes durch eine Umhüllung mit Polymeren verringert. Bei all diesen Systemen ist der Wirkstoff in eine rasch zerfallende Matrix eingearbeitet.

Neben diesen Vorzügen weisen die beschriebenen rasch zerfallenden Darreichungsformen aber auch einige Nachteile auf, wie z.B. eine mangelnde mechanische Stabilität und eine hohe Feuchtigkeitsempfindlichkeit.

Die durch Lyophilisation hergestellten Tabletten sind sehr zerbrechlich, sie können z.B. nicht aus einer Blisterpackung herausgedrückt werden, sondern müssen entnommen werden. Auch werden die tablettenartigen Darreichungsformen meist mit sehr geringer Härte hergestellt, um einen schnelleren Zerfall aufgrund der

erhöhten Porosität zu ermöglichen oder um die Beschädigung überzogener Wirkstoffteilchen zu verringern.

5 Ferner sind die meisten rasch zerfallenden Darreichungsformen auch sehr feuchtigkeitsempfindlich und erfordern eine spezielle Verpackung.

10 Aufgrund von verfahrenstechnischen und produktspezifischen Erfordernissen müssen häufig hohe Hilfsstoffmengen eingesetzt werden, diese Technologien sind daher für höher dosierte Wirkstoffe weniger geeignet.

15 Die Aufgabe dieser Erfindung war daher die Entwicklung einer rasch zerfallenden Darreichungsform, die viele der oben genannten Probleme vermeidet.

20 Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine Kapsel zur Applikation von Wirkstoffen zur Verfügung gestellt wird, umfassend mindestens ein in wäßrigen Flüssigkeiten lösliches und/oder rasch zerfallendes Makromolekül oder eine Mischung aus mindestens zwei dieser Stoffe, wobei die Kapsel nach Applikation in Körperöffnungen rasch zerfällt.

25 Ferner wird die Aufgabe erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine Kapsel zur oralen Applikation von Wirkstoffen zur Verfügung gestellt wird, wobei die Kapsel im Mund oder in der Mundhöhle rasch zerfällt.

30 Ferner wird die Aufgabe erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine Kapsel zur vaginalen, rektalen oder nasalen

Applikation von Wirkstoffen zur Verfügung gestellt wird, wobei die Kapsel nach Einbringen in die Körperöffnung rasch zerfällt.

- 5 Ferner wird die Aufgabe erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine Kapsel nach Einbringen in Körperöffnungen, die durch chirurgische Eingriffe oder Verletzungen entstanden sind, rasch zerfällt.
- 10 Erfindungsgemäß ist das Makromolekül ausgewählt aus natürlichen und/oder synthetischen Polymeren, wie Proteinen und Peptiden, beispielsweise Gelatine, Albumin, Polysacchariden, beispielsweise Agar-Agar, Alginat, Carageen, Chitosan, Dextrin, Dextran, Pektin, Stärke und
15 ihren Derivaten, Gummen, Cellulosederivaten, beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Polyacrylate, nämlich Polyacrylsäure, Polyacrylamid, Polyethylenglykol, Polyvinylalcohol (auch teilhydrolysiert),
20 Polyvinylpyrrolidon, Polyoxyethylenoxypropylen und Copolymere aus den genannten Verbindungen.

- Erfindungsgemäß bevorzugt ist eine Kapsel, wobei als weitere Hilfsstoffe eine oder mehrere
25 Zerfallsbeschleuniger, Quellmittel (Quellstoffe) und/oder Lösungsvermittler oder deren Mischungen enthalten sind.

- Bevorzugt ist dabei, daß der Zerfallsbeschleuniger ausgewählt ist aus beispielsweise Brausesalzen, Zucker,
30 Saccharose, Sorbitol, Mannitol, Saccharose.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist ferner, daß weitere Hilfsstoffe, nämlich Aromastoffe, Süßstoffe, Farbstoffe, Konservierungsmittel, Gelierungsmittel, Füllstoffe, Pigmente, Benetzungsmittel (Tenside) und Weichmacher
5 enthalten sind.

Die erfindungsgemäße Kapsel ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß die Kapselhülle Mikroporen aufweist.

10 Bevorzugt ist es ferner, daß die Kapselhülle Hohlräume in Form von Gasblasen umschließt.

Erfindungsgemäß ist es vorgesehen, daß die erfindungsgemäße Kapsel in der Kapselhülle selbst einen Wirkstoff umfaßt.

15 Erfindungsgemäß ist, daß das wirkstoffhaltige Füllgut fest, halbfest oder flüssig ist.

20 Erfindungsgemäß ist ferner, daß der Wirkstoff in retardierter Form vorliegt.

Erfindungsgemäß ist ferner, daß der Wirkstoff in geschmacksmaskierter Form vorliegt.

25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel, umfassend eine erfindungsgemäße Kapsel und eine darin enthaltene pharmazeutische Zubereitung, umfassend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls weitere pharmazeutisch verträgliche Hilfs-
30 und Zusatzstoffe.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wurde also mit einer rasch zerfallenden kapselartigen Darreichungsform erreicht. Dabei wird z.B. das Wirkstoff/Hilfsstoffgemisch in eine rasch zerfallende Kapselhülle gefüllt. Die Kapsel zerfällt rasch oder löst sich rasch in der Mundhöhle auf/an, das feste oder flüssige Füllgut wird dann geschluckt. Rasch zerfallend ist ein weitgreifender Begriff und bedeutet, daß die Kapselhülle ihre Form nach Applikation in der Mundhöhle rasch verliert und rasch mit dem Füllgut geschluckt werden kann. Durch Bewegung der Kapsel (z.B. durch Zungenbewegung) kann der Zerfall positiv beeinflußt werden. Die Zerfallszeit beträgt wenige Minuten, bevorzugt jedoch weniger als 30 Sekunden.

Die erfindungsgemäße Kapsel weist eine Reihe von Vorteilen auf.

Aufgrund der geringeren Hilfsstoffmengen können höhere Wirkstoffmengen und daher höher dosierte Wirkstoffe in Vergleich zu den oben bekannten Darreichungsformen des Standes der Technik verwendet werden.

Viele Wirkstoffe haben einen schlechten Geschmack oder müssen retardiert freigesetzt werden und werden daher mit Polymerfilmen umhüllt. Beim Verpressen des umhüllten Arzneistoffes in Tabletten kann der Überzug beschädigt und damit seine Funktion verloren werden. Bei den durch Lyophilisation hergestellten Tabletten würde die Dispersion der überzogenen Wirkstoffteilchen in der wäßrigen Gelatinelösung vor der Lyophilisation die Auflösung der Hülle oder eine vorzeitige Freisetzung des Wirkstoffes

hervorrufen.

Diese Probleme bestehen bei der kapselartigen Darreichungsform nicht, die überzogenen Wirkstoffpartikel werden z.B. keinen hohen Pressdrücken ausgesetzt.

Ferner sind auch die mechanischen Probleme und die Feuchtigkeitsempfindlichkeit reduziert/eliminiert.

Das erfindungsgemäß verwendete Kapselmateriale kann jedes in wäßrigen Flüssigkeiten lösliches oder zerfallendes Material sein. Bevorzugt verwendet man dabei Makromoleküle, die sich rasch in Wasser auflösen oder zerfallen. Dazu zählen sowohl natürliche als auch synthetische Polymere, wie Proteine/Peptide (z.B. Gelatine, Albumin), Polysaccharide (z.B. Agar-Agar, Alginate, Carageen, Chitosan, Dextrin, Dextran, Pektin, Stärke und ihre Derivate, Gummen natürlicher Herkunft) Cellulosederivate (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose), Polyacrylate (z.B. Polyacrylsäure, Polyacrylamid), Polyethylenglykol, Polyvinylalcohol (auch teilhydrolysiert), Polyvinylpyrrolidon, Polyoxyethylenoxypropylen und auch entsprechende Copolymere.

25

Bei Polymeren spielt die Molmasse eine wichtige Rolle, Kapselmaterialien mit niedriger Molmasse zerfallen oder lösen sich in der Regel schneller. Ferner können höherkonzentrierte flüssige Systeme mit den niedermolekularen Oligo-/Polymeren hergestellt werden. Die Molmasse der Polymere kann z.B. durch hydrolytischen oder

30

enzymatischen Abbau reduziert werden. Bei einigen Polymeren (z.B. Gelatine) kann die Molmasse z.B. durch Erhitzen (z.B. Autoklavieren) verringert werden.

- 5 Die Kapselmaterialien können auch in Kombination verwendet werden.

Zur Beeinflussung des Zerfalls können schnell zerfallende/schnell auflösende Hilfsstoffe (z.B. 10 Zerfallsmittel wie Brausesalz oder Zucker und Zuckerderivate wie z.B. Sorbitol, Mannitol, Mannit, Sorbit, Saccharose) in die Kapselhülle eingearbeitet werden. Der Zerfall kann auch durch die Porosität der Kapselhülle beeinflusst werden. Gasblasen können in die Kapselhülle zur 15 Erhöhung der Porosität und damit zur Beschleunigung des Zerfalls während der Kapselhüllenherstellung (z.B. Dispersion von Gas in die Flüssigkeit beim Eintauchverfahren) eingearbeitet werden. Alternativ können flüchtige Bestandteile in die Kapselhülle während der 20 Herstellung eingearbeitet werden, die nach ihrem Entfernen eine poröse Kapselhülle ergeben.

Ferner können weitere Hilfsstoffe in die Kapselhülle eingearbeitet werden. Dazu zählen z.B. Aromastoffe, 25 Süßstoffe, Farbstoffe, Konservierungsmittel, Gelierungsmittel (zur unterstützenden Bildung der Kapselhülle, z.B. beim Eintauchverfahren), Füllstoffe, Pigmente, Benetzungsmittel (Tenside) und Weichmacher. Die Kapseln können auch mit einer dünnen Schicht überzogen 30 werden, die z.B. die Feuchtigkeitsempfindlichkeit herabsetzt oder den Speichelfluß positiv beeinflusst.

Der Wirkstoff (auch in "behandelter Form" z.B. Mikro-/Nanopartikel) kann auch während der Kapselherstellung direkt in die rasch zerfallende Kapselhülle eingearbeitet werden, die Kapsel kann dann entweder mit Füllgut gefüllt oder auch nicht gefüllt werden.

Das Füllgut der Kapsel (Kapselinhalt) enthält den Wirkstoff und, falls erforderlich, verschiedene Hilfsstoffe. Das Füllgut kann fest, halbfest oder flüssig sein.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen werden normalerweise für Wirkstoffe verwendet, die im Magen-Darm Kanal resorbiert werden oder lokal wirken. Eine Resorption oder lokale Wirkung in der Mundhöhle ist jedoch auch möglich.

Neben der oralen Anwendung kann die Kapsel auch in anderen Körperöffnungen angewendet werden. Dazu zählen insbesondere der vaginale, rektale, nasale Applikationsweg und auch durch chirurgische Eingriffe oder Verletzungen entstandene Körperöffnungen.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können zur Verabreichung einer Vielzahl von Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen verwendet werden. Mögliche Arzneistoffe sind in dem Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie "Arzneimittelwirkungen" von E. Mutschler, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH aufgeführt.

Ein besonderer Aspekt der Erfindung ist, daß der Wirkstoff

in retardierter Form vorliegen kann. Der Wirkstoff kann z.B. in Pellets (Matrix- oder Reservoirpellets), Mikropartikel (z.B. Mikrosphärulen oder Mikrokapseln) oder kolloidale Teilchen (z.B. Nanopartikel, Liposomen) eingearbeitet sein. Dabei können unterschiedliche retardierende Materialien eingesetzt werden, z.B. Polymere mit pH-abhängiger Löslichkeit (z.B. magensaftresistente Polymere) oder in Magen-Darmsaft unlösliche Polymere (z.B. Cellulosederivate, Acrylatderivate, Polyester) oder bioabbaubare Polymere (z.B. Poly(lactid-co-glycolide) oder Lipide.

Viele Wirkstoffe haben einen schlechten Geschmack oder Geruch. Zur Umgehung dieses Problems können dem Füllgut entsprechende Zusätze beigegeben werden oder der Wirkstoff kann umhüllt oder an Ionenaustauscherharz gebunden sein.

Falls erforderlich kann die Wirkstoffauflösung durch bekannte galenische Verfahren verbessert werden (z.B. Auflösen in einem geeigneten Lösungsmittel, Einbettung in Trägermaterialien, Verringerung der Teilchengröße durch physikalische oder chemische Verfahren - auch Nanoteilchen, Nanokristalle, Verkapselung in kolloidale Trägerteilchen, wie z.B. Liposomen, Lipid- oder Polymernanopartikel) und der Wirkstoff in dieser Form dem Füllgut beigegeben oder eingearbeitet werden.

Außer Arzneistoffen kann die erfindungsgemäße Darreichungsform auch für Süßwaren, Lebensmittel (u.a. Vitamine, Mineralstoffe) und Kosmetika (z.B. zur Mundhygiene) zur oralen Anwendung oder Einnahme eingesetzt

werden.

Das Füllgut kann sowohl fest, als auch halbfest oder flüssig sein. Der Wirkstoff oder der wie oben beschriebene
5 verarbeitete Wirkstoff kann in einer Flüssigkeit gelöst und/oder dispergiert werden und dann in flüssiger Form in die Kapsel abgefüllt werden. Das feste Füllgut kann in
Pulver-oder Granulatform vorliegen oder auch in Form kleiner Tabletten oder Pellets oder rasch zerfallender
10 Matrixsysteme.

Das Füllgut kann neben dem Wirkstoff auch Hilfsstoffe erhalten. Dazu zählen z.B. Geschmacksmittel, Aromastoffe, Süßstoffe, Zerfallsmittel, Benetzungsmittel, Farbstoffe,
15 Fließregulierungsmittel, Füllstoffe, Bindemittel. Auch ein Brausesatz kann zum schnelleren Zerfall des Kapselinhalts oder zur Geschmacksverbesserung und Anregung des Speichelflusses verwendet werden. Es können auch dem Fachmann bekannte Hilfsstoffe beigegeben werden, die das
20 Mundgefühl der Darreichungsform verbessern.

Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform. Die Kapselhüllen können durch bekannte Kapselherstellverfahren,
25 analog der Herstellung von Weich- oder Hartkapseln hergestellt werden. Dazu zählt z.B. das Eintauchverfahren, bei dem kapselförmige Metallstifte in eine Flüssigkeit, welche die Kapselmaterialien/Hilfsstoffe enthält, eintaucht, die Flüssigkeit an der Stiftoberfläche festhält
30 und nach Trocknung die Kapselhüllen erhalten werden. Die Kapselmaterialien und weitere Hilfsstoffe werden dazu in

5 einem Lösungsmittel oder Lösemittelgemischen (bevorzugt wasserhaltig) gelöst bzw. dispergiert. Bei schmelzenden Kapselhüllmaterialien können die Kapselhüllen auch durch Eintauchen der Stifte in die Schmelze und anschließendes Abkühlen hergestellt werden. Die Größe und Form der Kapselhülle wird durch die Größe und Form der Stifte mitbestimmt.

10 In einem anderen Verfahren werden die Kapseln mittels Spritzgußverfahren, bei denen die Kapselmasse in vorgeformte Formen eingegeben wird, hergestellt.

15 Die Kapseln können durch die dem Fachmann bekannte Verfahren mit dem Füllgut befüllt und verschlossen werden.

20 Beispiele für die in dieser Erfindung verwendbaren Makromoleküle, Hilfsstoffe, Füllgüter und Verfahren können neben der Fachliteratur auch in entsprechenden Lehrbüchern (z.B. Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Band 1-3, Marcel Dekker; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea&Febiger; Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag; Pharmazeutische Technologie, Fischer-Verlag; Die Kapsel; APV Paperback, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH) gefunden werden.

25 Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1

30 Kapselförmige Tauchstifte (Kapselgröße 00) wurden in eine erwärmte autoklavierte Gelatinelösung (20-40%), in der Glycerol und Sorbitol aufgelöst wurde, eingetaucht und

wieder herausgezogen. Nach Trocknung wurden die Kapselhälften abgezogen, geschnitten und zusammengesteckt. Die Kapselhüllen zerfielen in der Mundhöhle in weniger als 30 sec.

5

Beispiel 2

Kapselförmige Tauchstifte (Kapselgröße 00) wurde in eine autoklavierte Gelatinelösung (20-40%), in der Glycerol und Sorbitol aufgelöst wurde und feine Luftblasen diespergiert wurden, eingetaucht und wieder herausgezogen. Nach Trocknung wurde die Kapselhälften abgezogen, geschnitten, und zusammengesteckt. Die Kapselhüllen zerfielen in der Mundhöhle in weniger als 30 sec.

15 Beispiel 3

Die nach Beispiel 1 oder 2 hergestellten Kapseln wurden mit einem Gemisch aus Laktose und mikroverkapselten Paracetamol (geschmacksmaskiert, mit Ethylcellulose überzogen) vor dem Zusammenstecken der Kapselhüllen befüllt. Die Kapseln zerfielen in der Mundhöhle in weniger als 30 sec.

20

Beispiel 4

Die nach Beispiel 1 oder 2 hergestellten Kapseln wurden mit einem Gemisch aus mikrokristalliner Cellulose, Brausesalz und Propranolol HCl Retardpellets (mit Ethylcellulose überzogen) vor dem Zusammenstecken der Kapselhüllen befüllt. Die Kapseln zerfielen in der Mundhöhle in weniger als 30 sec.

25

30

Patentansprüche

- 5 1. Kapsel zur Applikation von Wirkstoffen, umfassend mindestens ein in wäßrigen Flüssigkeiten lösliches und/oder rasch zerfallendes Makromolekül oder eine Mischung aus mindestens zwei dieser Stoffe, wobei die Kapsel nach Applikation in Körperöffnungen rasch zerfällt.
- 10 2. Kapsel gemäß Anspruch 1 zur oralen Applikation von Wirkstoffen, wobei die Kapsel im Mund oder in der Mundhöhle rasch zerfällt.
- 15 3. Kapsel gemäß Anspruch 1 zur vaginalen, rektalen oder nasalen Applikation von Wirkstoffen, wobei die Kapsel nach Einbringen in die Körperöffnung rasch zerfällt.
- 20 4. Kapsel gemäß Anspruch 1, wobei die Kapsel nach Einbringen in Körperöffnungen, die durch chirurgische Eingriffe oder Verletzungen entstanden sind, rasch zerfällt.
- 25 5. Kapsel gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Makromolekül ausgewählt ist aus natürlichen und/oder synthetischen Polymeren, Proteinen, Peptiden, nämlich Gelatine, Albumin, Polysacchariden, nämlich Agar-Agar, Alginate, Carageen, Chitosan, Dextrin, Dextran, Pektin, Stärke und ihren
30 Derivaten, Gummen, Cellulosederivaten, nämlich Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose,

Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Polyacrylate,
nämlich Polyacrylsäure, Polyacrylamid,
Polyethylenglykol, Polyvinylalcohol (auch
teilhydrolysiert), Polyvinylpyrrolidon,
5 Polyoxyethylenoxypropylen und Copolymere aus den
genannten Verbindungen.

6. Kapsel gemäß einem der voranstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß als weitere Hilfsstoffe ein
10 oder mehrere Zerfallsbeschleuniger, Quellmittel
(Quellstoffe) und/oder Lösungsvermittler oder deren
Mischungen enthalten sind.

7. Kapsel gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß
15 der Zerfallsbeschleuniger ausgewählt ist aus
Brausesalzen, Zucker, Zuckerderivaten, Saccharose,
Sorbitol, Mannitol.

8. Kapsel gemäß einem der voranstehenden Ansprüche,
20 dadurch gekennzeichnet, daß weitere Hilfsstoffe,
nämlich Aromastoffe, Süßstoffe, Farbstoffe,
Konservierungsmittel, Gelierungsmittel, Füllstoffe,
Pigmente, Benetzungsmittel (Tenside) und Weichmacher
enthalten sind.

9. Kapsel gemäß einem der voranstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß die Kapselhülle Mikroporen
aufweist.

30 10. Kapsel gemäß einem der voranstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß die Kapselhülle Hohlräume

in Form von Gasblasen umschließt.

11. Kapsel gemäß einem der voranstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß die Kapselhülle selbst
einen Wirkstoff umfaßt.

12. Kapsel gemäß einem der voranstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß das wirkstoffhaltige
Füllgut fest, halbfest oder flüssig ist.

13. Kapsel gemäß einem der voranstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in
retardierter Form vorliegt.

14. Kapsel gemäß einem der voranstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in
geschmacksmaskierter Form vorliegt.

15. Arzneimittel, umfassend eine Kapsel gemäß einem der
voranstehenden Ansprüche und eine darin enthaltene
pharmazeutische Zubereitung, umfassend mindestens einen
pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls weitere
verträgliche Hilfs- und Zusatzstoffe.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. November 2000 (16.11.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/67723 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**

LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/01512

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Mai 2000 (10.05.2000)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasis-
ches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 22 537.0 10. Mai 1999 (10.05.1999) DE

Veröffentlicht:
— Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: BODMEIER, Roland [DE/DE]; Ravenweg 18,
D-14163 Berlin (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 31. Mai 2001

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FORM OF ADMINISTRATION FOR APPLYING IN BODY ORIFICES

(54) Bezeichnung: DARREICHUNGSFORM ZUR APPLIKATION IN KÖRPERÖFFNUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a capsule for applying active substances, comprising at least one macromolecule which is soluble in aqueous liquids and/or decomposes rapidly, or a mixture of at least two such substances.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben ist eine Kapsel zur Applikation von Wirkstoffen, umfassend mindestens ein in wässrigen Flüssigkeiten lösliches und/oder rasch zerfallendes Makromolekül oder eine Mischung aus mindestens zwei dieser Stoffe, wobei die Kapsel in Körperöffnungen rasch zerfällt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/01512

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199839 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B07, AN 1998-454918 XP002152905 & RU 2 102 981 C (NIZHEGOROD CHEM PHARM WKS STOCK CO), 27 January 1998 (1998-01-27) abstract	1,3,5,7, 15
X	EP 0 315 960 A (EURO-CELTIQUE S.A., LU) 17 May 1989 (1989-05-17) claims page 3, line 30 - line 33 -/--	1,2,5,8, 12,15



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 November 2000

Date of mailing of the international search report

29/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/01512

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 87 01034 A (R.P.SCHERER GMBH,DE) 26 February 1987 (1987-02-26) claims page 3, line 29 page 9, line 12 - line 32 page 13, line 1 - line 8 ---</p>	<p>1,2,5-8, 11,12,15</p>
X	<p>EP 0 041 665 A (SHIONOGI & CO. LTD.,JP) 16 December 1981 (1981-12-16) claims 1-4,7,10,11 example 2 ---</p>	<p>1,3,5, 12,15</p>
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199813 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1998-145336 XP002152906 & WO 98 05310 A (HISAMITSU PHARM CO LTD), 12 February 1998 (1998-02-12) abstract ---</p>	<p>1,5,6, 12,15</p>
E	<p>WO 00 51573 A (BANNER PHARMACAPS INC.,U.S.A.) 8 September 2000 (2000-09-08) claims 1-7,12-16 page 9, line 1 - line 9 page 9, line 16 - line 24 page 10, line 26 - line 29 examples -----</p>	<p>1,5-8, 12,15</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/01512

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
RU 2102981	C	27-01-1998	NONE	
EP 315960	A	17-05-1989	DE 3738236 A AT 101516 T AU 2499388 A CA 1312549 A DE 3887826 D DE 3887826 T ES 2061607 T IE 63182 B JP 1238528 A US 5200192 A ZA 8808441 A	24-05-1989 15-03-1994 11-05-1989 12-01-1993 24-03-1994 22-09-1994 16-12-1994 22-03-1995 22-09-1989 06-04-1993 30-08-1989
WO 8701034	A	26-02-1987	DE 3529694 A AT 53942 T AT 96661 T AU 589678 B AU 6222086 A BR 8606835 A CA 1267841 A DE 3672096 D DE 3689265 D DK 187387 A EP 0233231 A EP 0337509 A FI 871594 A JP 7029914 B JP 63500597 T NO 871623 A US 4804542 A	26-02-1987 15-07-1990 15-11-1993 19-10-1989 10-03-1987 27-10-1987 17-04-1990 26-07-1990 09-12-1993 10-04-1987 26-08-1987 18-10-1989 10-04-1987 05-04-1995 03-03-1988 21-04-1987 14-02-1989
EP 041665	A	16-12-1981	JP 1397576 C JP 57140710 A JP 62001925 B JP 1370323 C JP 57002218 A JP 61036727 B AT 14978 T CA 1163558 A DE 3171905 D ES 502737 D ES 8702133 A GB 2077691 A, B US 4405597 A CA 1165687 A US 4402692 A	07-09-1987 31-08-1982 16-01-1987 25-03-1987 07-01-1982 20-08-1986 15-09-1985 13-03-1984 26-09-1985 01-01-1987 16-03-1987 23-12-1981 20-09-1983 17-04-1984 06-09-1983
WO 9805310	A	12-02-1998	CN 1226822 A EP 0919228 A JP 10152431 A	25-08-1999 02-06-1999 09-06-1998
WO 0051573	A	08-09-2000	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/DE 00/01512

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199839 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B07, AN 1998-454918 XP002152905 & RU 2 102 981 C (NIZHEGOROD CHEM PHARM WKS STOCK CO), 27. Januar 1998 (1998-01-27) Zusammenfassung</p>	1,3,5,7, 15
X	<p>EP 0 315 960 A (EURO-CELTIQUE S.A., LU) 17. Mai 1989 (1989-05-17) Ansprüche Seite 3, Zeile 30 - Zeile 33</p>	1,2,5,8, 12,15

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. November 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/01512

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 87 01034 A (R.P.SCHERER GMBH,DE) 26. Februar 1987 (1987-02-26) Ansprüche Seite 3, Zeile 29 Seite 9, Zeile 12 - Zeile 32 Seite 13, Zeile 1 - Zeile 8 ---	1,2,5-8, 11,12,15
X	EP 0 041 665 A (SHIONOGI & CO. LTD.,JP) 16. Dezember 1981 (1981-12-16) Ansprüche 1-4,7,10,11 Beispiel 2 ---	1,3,5, 12,15
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199813 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1998-145336 XP002152906 & WO 98 05310 A (HISAMITSU PHARM CO LTD), 12. Februar 1998 (1998-02-12) Zusammenfassung ---	1,5,6, 12,15
E	WO 00 51573 A (BANNER PHARMACAPS INC.,U.S.A.) 8. September 2000 (2000-09-08) Ansprüche 1-7,12-16 Seite 9, Zeile 1 - Zeile 9 Seite 9, Zeile 16 - Zeile 24 Seite 10, Zeile 26 - Zeile 29 Beispiele -----	1,5-8, 12,15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/01512

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
RU 2102981 C	27-01-1998	KEINE	
EP 315960 A	17-05-1989	DE 3738236 A AT 101516 T AU 2499388 A CA 1312549 A DE 3887826 D DE 3887826 T ES 2061607 T IE 63182 B JP 1238528 A US 5200192 A ZA 8808441 A	24-05-1989 15-03-1994 11-05-1989 12-01-1993 24-03-1994 22-09-1994 16-12-1994 22-03-1995 22-09-1989 06-04-1993 30-08-1989
WO 8701034 A	26-02-1987	DE 3529694 A AT 53942 T AT 96661 T AU 589678 B AU 6222086 A BR 8606835 A CA 1267841 A DE 3672096 D DE 3689265 D DK 187387 A EP 0233231 A EP 0337509 A FI 871594 A JP 7029914 B JP 63500597 T NO 871623 A US 4804542 A	26-02-1987 15-07-1990 15-11-1993 19-10-1989 10-03-1987 27-10-1987 17-04-1990 26-07-1990 09-12-1993 10-04-1987 26-08-1987 18-10-1989 10-04-1987 05-04-1995 03-03-1988 21-04-1987 14-02-1989
EP 041665 A	16-12-1981	JP 1397576 C JP 57140710 A JP 62001925 B JP 1370323 C JP 57002218 A JP 61036727 B AT 14978 T CA 1163558 A DE 3171905 D ES 502737 D ES 8702133 A GB 2077691 A, B US 4405597 A CA 1165687 A US 4402692 A	07-09-1987 31-08-1982 16-01-1987 25-03-1987 07-01-1982 20-08-1986 15-09-1985 13-03-1984 26-09-1985 01-01-1987 16-03-1987 23-12-1981 20-09-1983 17-04-1984 06-09-1983
WO 9805310 A	12-02-1998	CN 1226822 A EP 0919228 A JP 10152431 A	25-08-1999 02-06-1999 09-06-1998
WO 0051573 A	08-09-2000	KEINE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)